

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr ANNA KILANOWICZ
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. Jana Muszyńskiego 1

Ortokrzemian tetraetylu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 80 mg/m³

NDSCh: –

NDSP: –

DSB: –

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.06.2003

Aktualizacja: 2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 22.03.2005

Słowa kluczowe: ortokrzemian tetraetylu, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Key words: ethyl silicate, toxicity, occupational exposure, MAC.

Ortokrzemian tetraetylu jest bezbarwną cieczą o słabo wyczuwalnym zapachu. Związek ten znalazł zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu, np.: w przemyśle chemicznym, farmaceutycznym czy farb i lakierów. Stosowany jest także jako preparat utwardzający (wzmacniający) kamień naturalny, terakotę, stiuk, freski i glinę, a także jest wykorzystywany przy produkcji cegieł oraz jako rozpuszczalnik wodoodporny i kwasoodporny do zaprawy murarskiej i cementu.

Ortokrzemian tetraetylu wchłania się dobrze przez drogi oddechowe, z przewodu pokarmowego i słabo przez skórę. U pracowników narażonych na ortokrzemian tetraetylu związek ten wykazywał działanie drażniące na oczy i błonę śluzową nosa. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących przewlekłego działania ortokrzemianu tetraetylu u ludzi.

Ostra toksyczność ortokrzemianu tetraetylu u zwierząt doświadczalnych wyrażona medialnymi dawkami letalnymi jest stosunkowo mała. Związek wykazuje łagodne działanie drażniące na oczy królika. Nie ma danych dotyczących toksyczności przewlekłej ortokrzemianu tetraetylu. W badaniach krótkoterminowych i podprzewlekłych na myszach i szczurach narażonych na ortokrzemian tetraetylu inhalacyjnie oraz po podaniu innymi drogami wykazano oprócz zmian martwiczych w nabłonku węchowym jamy nosowej także zmiany w wątrobie oraz nerkach, które obejmowały śródmiąższowe zapalenie nerek i zmiany martwicze w kanalikach nerkowych. W przypadku krótkoterminowego narażenia na ortokrzemian tetraetylu o dużych stężeniach u zwierząt doświadczalnych obserwowano również działanie toksyczne związku na płuca (obrzęk płuc, nacieczenia leukocytów oraz wybroczyny krwawe w pęcherzykach płucnych i oskrzelach). Ortokrzemianu tetraetylu nie wykazywał działania mutagennego w testach Amesa. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono także danych na temat

* Wartość NDS ortokrzemianu tetraetylu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia ortokrzemianu tetraetylu w powietrzu stanowisk pracy jest zawarta w normie PN-93/04232.02.

jego działania embriotoksycznego, fetotoksycznego i teratogenne. Związek nie jest klasyfikowany przez IARC pod względem działania rakotwórczego.

Z przedstawionych w dokumentacji danych wynika, że głównym skutkiem działania toksycznego u ludzi ortokrzmianu tetraetylu o dużych stężeniach (powyżej 2000 mg/m³) było działanie drażniące na oczy i błonę śluzową nosa, natomiast w przypadku zwierząt doświadczalnych działanie nefrotoksyczne oraz uszkodzenie nabłonka węchowego jamy nosowej.

Za podstawę do obliczenia wartości NDS ortokrzmianu tetraetylu przyjęto jego działanie nefrotoksyczne. Narażenie inhalacyjne przez 90 dni szczurów, królików i świnek morskich na ortokrzmian tetraetylu o stężeniach: 199; 432 lub 760 mg/m³ nie wykazało żadnych zmian narządowych, co pozwoliło na przyjęcie stężenia 760 mg/m³ za wartość NOAEL. W innym doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach narażonych przez 28 dni drogą inhalacyjną na działanie ortokrzmianu tetraetylu o stężeniu 850 mg/m³ wykazano jego działanie nefrotoksyczne, które manifestowało się śródmiąższowym zapaleniem nerek oraz zmianami martwiczymi w kanalikach nerkowych. Po przyjęciu odpowiednich współczynników niepewności oraz stężenia 760 mg/m³ za wartość NOAEL, wyliczona wartość NDS ortokrzmianu tetraetylu wynosi 95 mg/m³.

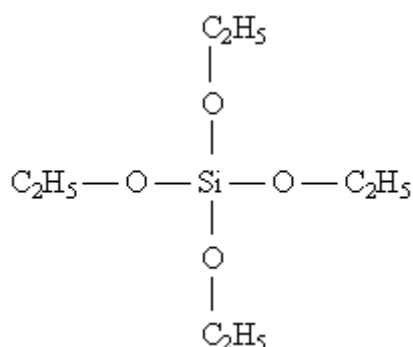
W Polsce obowiązująca wartość NDS ortokrzmianu tetraetylu wynosi 80 mg/m³. W państwach Unii Europejskiej, a także w większości państw poza Unią, obowiązujące wartości NDS ortokrzmianu tetraetylu wynoszą 85 lub 87 mg/m³. Wobec stosunkowo niewielkiej różnicy między wartością obliczoną (95 mg/m³) a wartością dotychczas obowiązującą, proponujemy zachować wartość NDS ortokrzmianu tetraetylu na dotychczasowym poziomie, tj. wynoszącą 80 mg/m³. Zaproponowana wartość NDS ortokrzmianu tetraetylu powinna zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym działaniem układowym. Ze względu na wysoki próg działania drażniącego na oczy i błony śluzowe u ludzi należy uznać, że przyjęta wartość zabezpieczy także przed działaniem drażniącym związku. Normatyw jest oznaczony literą „I”, ponieważ jest to substancja o działaniu drażniącym. Nie ma podstaw do przyjęcia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) ortokrzmianu tetraetylu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka ortokrzmianu tetraetylu (ACGIH 2004a; CHEMINFO 2004):

- | | |
|---------------------|---|
| – nazwa chemiczna | ortokrzmian tetraetylu |
| – wzór chemiczny | C ₈ H ₂₀ O ₄ Si |
| – wzór strukturalny | Si(OCH ₂ -CH ₃) ₄ |



- | | |
|---------------|----------------|
| – nazwa CAS | ethyl silicate |
| – numer CAS | 78-10-4 |
| – numer RTECS | VV9450000 |

- synonimy: silicid acid, tetraethyl ester, tetraethoxysilane, tetraethyl orthosilicate, tetraethylsilicate, tetraetoksylan i krzemian etylu.

Ortokrzemian tetraetylu znajduje się w wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych wraz z ich klasyfikacją zgodnie z przepisami zawartymi w rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 20, poz. 1674). Związek ten został oznakowany następującymi symbolami: produkt łatwopalny (R10); Xn – produkt szkodliwy, działa szkodliwie przez drogi oddechowe (R20); Xi – produkt drażniący, działa drażniąco na oczy i drogi oddechowe (R36/37).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne ortokrzemianu tetraetylu (ACGIH 2004a; CHEMINFO 2004):

– postać, wygląd i zapach	bezbarwna ciecz o słabo wyczuwalnym zapachu
– masa cząsteczkowa	208,30
– temperatura topnienia	- (77- 85) °C
– temperatura wrzenia	165,5 ÷ 168 °C
– temperatura zapłonu (metoda tygła otwartego)	51,67 °C
– temperatura zapłonu (metoda tygła zamkniętego)	37,2 °C
– gęstość w temp. 20 °C (woda = 1)	0,933
– gęstość pary względem powietrza	7,22 (powietrze = 1)
– prężność par (w temp. 20 °C)	1,5 mmHg (0,2 kPa)
– rozpuszczalność w wodzie	praktycznie nierozpuszczalny
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	miesza się z alkoholem etylowym
– współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. 25 °C; ciśn. 101,3 kPa)	1 ppm ≈ 8,5 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,118 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (ACGIH 2004a; CHEMINFO 2004; Kirk-Otmer 1969)

Przemysłowa metoda otrzymywania ortokrzemianu tetraetylu polega na tym, że alkohol etylowy poddaje się reakcji z czterochlorkiem krzemu (SiCl₄) w obecności substancji neutralizującej powstający w tej reakcji chlorowódz (aminy i etanolan sodowy). Otrzymany w tej reakcji produkt oddestylowuje się z mieszaniny reakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem.

Ortokrzemian tetraetylu znalazł zastosowanie jako związek utwardzający (wzmacniający) przy produkcji cegieł, a także do wzmacniania i konsolidacji zniszczonego przez czynniki atmosferyczne kamienia naturalnego, szczególnie piaskowca, jak również: terakoty, stiuku, fresków i gliny. Stosowany jest także jako rozpuszczalnik wodoodporny i kwasoodporny do zaprawy murarskiej i cementu, a także jako rozpuszczalnik termostabilny do farb i lakierów.

Ortokrzemian tetraetylu stanowi produkt wyjściowy do otrzymywania zol-żeli (w wyniku hydrolizy w temperaturze pokojowej), które są powszechnie stosowane m.in. w chemii

klinicznej i analitycznej, w medycynie i przemyśle farmaceutycznym, np. jako nośniki farmaceutyków.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie jest bardzo niewiele danych dotyczących toksyczności ostrej ortokrzemianu tetraetylu u ludzi. U osób zawodowo narażonych na ortokrzemian tetraetylu (brak danych dotyczących czasu narażenia pracowników) obserwowano jego działanie drażniące na błony śluzowe oczu i nosa o różnym stopniu nasilenia, w zależności od wielkości stężenia związku. Najmniejsze stężenie związku, po którym obserwowano jego działanie drażniące na oczy i błonę śluzową nosa, wynosi 2156 mg/m^3 . Piekący ból oczu z lekkim łzawieniem i wydzieliną z nosa u pracowników narażonych drogą inhalacyjną obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu 6034 mg/m^3 , natomiast narażenie na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu 10345 mg/m^3 powodowało nasilenie tych objawów, którym towarzyszyło także bardzo intensywne łzawienie. Największe stężenie ortokrzemianu tetraetylu opisane w piśmiennictwie, na które byli narażeni pracownicy, wynosiło $25\ 862 \text{ mg/m}^3$. U narażonych osób obserwowano objawy bardzo silnego działania drażniącego związku na oczy i błonę śluzową nosa (Smyth, Seaton 1940, cyt. za ACGIH 2004b).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat zatruć przewlekłych ortokrzemianem tetraetylu.

Badania epidemiologiczne

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat badań epidemiologicznych narażenia na ortokrzemianem tetraetylu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek letalnych ortokrzemianu tetraetylu dla różnych gatunków zwierząt przedstawiono w tabeli 1. Wartości medialnych dawek letalnych dla szczurów w zależności od drogi narażenia są zróżnicowane i wynoszą 6270 mg/kg m.c po podaniu dożołądkowym i $15\ 840 \text{ mg/m}^3$ po narażenia inhalacyjnym. Natomiast dla myszy wartość LC_{50} wynosi 8475 mg/m^3 . Zgodnie z kryteriami ostrej toksyczności (DzU 2003 nr 171, poz.1666, ze zm. DzU 2004 nr 243, poz. 2440) ortokrzemian tetraetylu można zaliczyć do grupy związków poza klasyfikacją.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek letalnych ortokrzemianu tetraetylu dla różnych gatunków zwierząt

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL ₅₀ , mg/kg, wartość LC ₅₀ , mg/m ³ – 4 h	Piśmiennictwo
Szczury	dożołądkowa	6 270	RTECS 2004
Szczury	inhalacyjna	8 500 (LC ₀ – 4 h)	Rowe i in. 1948
Szczury	inhalacyjna	15 840 (LC ₅₀)	Rowe i in. 1948
Szczury	inhalacyjna	34 483 (LC ₁₀₀)	Rowe i in. 1948
Myszy	dootrzewnowa	500	Nakashima i in. 1991
Myszy	dootrzewnowa	830 (LDL ₀)	RTECS 2004
Myszy	inhalacyjna	8 475 LC ₅₀	Rowe i in. 1948
Myszy	inhalacyjna	1000 (LC ₀ – 2 h)	RTECS 2004
Króliki	dermalna	6,3 ml/kg	RTECS 2004
Króliki	dootrzewnowa	400 (LC ₀)	RTECS 2004
Świnki morskie	inhalacyjna	5 950 (LC ₀ – 6 h)	RTECS 2004

LC₀ – najmniejsze stężenie letalne; LDL₀ – najmniejsza dawka letalna; LC₁₀₀ – stężenie powodujące 100-procentową śmiertelność.

Z doświadczenia przeprowadzonego przez Rowe i in. (1948) na szczurach narażanych inhalacyjnie na ortokrzemian tetraetylu o różnych stężeniach wynika, że najmniejsze stężenie, po którym po 8 h narażenia obserwowano padnięcie praktycznie wszystkich zwierząt, wynosiło 8170 mg/m³. Następujące objawy poprzedzały padnięcia zwierząt bez względu na wielkość stężenia: podrażnienie oczu i błony śluzowej nosa, zaburzenia koordynacji ruchowej, drżenia mięśniowe, obfite ślinienie oraz utrata przytomności połączona z niewydolnością oddechową. U szczurów, które były narażane inhalacyjnie na związek o stężeniach: 8 500; 15 840 lub 34 483 mg/m³, oprócz wymienionych objawów stwierdzono statystycznie w badaniu *post mortem* znamienne spadki masy ciała w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej i wzrost masy nerek. Natomiast w badaniach histopatologicznych wykazano zmiany w płucach (obrzęk płuc, nacieczenia leukocytów oraz krwawe wybroczyny w pęcherzykach płucnych i oskrzelach), w wątrobie (zwyrodnienie miększu) oraz w nerkach (zwyrodnienie kanalików nerkowych, a po dużych stężeniach związku całkowite zniszczenie miększu nerek). Podobne badania toksyczności ostrej inhalacyjnej i po podaniu dootrzewnowym przeprowadzili na myszach Nakashima i in. (1991) i Nakashima i in. (1994). Myszy były poddane działaniu ortokrzemianu tetraetylu o stężeniu 8500 mg/m³ przez 1, 2, 4 lub 8 h w narażeniu inhalacyjnym lub po jednorazowym podaniu związku drogą dootrzewnową w dawkach: 1670; 1000; 500 (DL₅₀ dla tej drogi podania) lub dawkę 250 mg/kg. Zarówno w eksperymencie inhalacyjnym, jak i po podaniu związku dootrzewnowo wykazano statystycznie znamienne spadki masy ciała myszy narażonych w porównaniu z zwierzętami z grupy kontrolnej, natomiast w badaniach histopatologicznych padłych zwierząt wykazano zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (martwica kanalików nerkowych i ostre śródmiąższowe zapalenie nerek). Na podstawie wyników badań toksyczności inhalacyjnej wykazano martwicę nabłonka węchowego, a także ostre zmiany martwicze w śledzionie. Autorzy tych eksperymentów uważają, że narządem krytycznym po narażeniu inhalacyjnym i po podaniu dootrzewnowym ortokrzemianu tetraetylu są odpowiednio nabłonek węchowy nosa oraz nerki (Nakashima 1991; Nakashima i in.

1994). Działanie toksyczne ortokrzemianu na nerki wykazano także u szczurów po jednorazowym podaniu związku drogą dożołądkową w dawkach: 111; 223 lub 333 mg/kg (Okamura i in. 1992). Autorzy tego eksperymentu wykazali działanie nefrotoksyczne ortokrzemianu tetraetylu już po narażeniu zwierząt na najmniejszą dawkę związku. Na podstawie wyników badań histopatologicznych stwierdzono: cechy śródmiąższowego zapalenia nerek, ostrą martwicę kanalików nerkowych (proksymalnych) i zmiany zwyrodnieniowe kłębuszków nerkowych.

Ortokrzemian tetraetylu wykazuje łagodne działanie drażniące na oczy, co zostało wykazane na podstawie wyników badań na królikach. Aplikacja do oka królika 100 lub 500 mg ortokrzemianu tetraetylu spowodowała łagodne działanie drażniące na oczy, które utrzymywało się do 24 h od wkroplenia (RTECS 2004).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W tabeli 2. przedstawiono wyniki badań toksyczności podprzewlekłej ortokrzemianu tetraetylu dla różnych gatunków zwierząt doświadczalnych po narażeniu drogą inhalacyjną i po podaniu badanego związku w paszy. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie żadnych danych dotyczących toksyczności przewlekłej ortokrzemianu tetraetylu.

Jak wynika z przedstawionych wyników badań inhalacyjnych, narażenie szczurów na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu 850 mg/m³ i większym było przyczyną zmian w obrębie nabłonka jamy nosowej, a także zmian w płucach (łagodnie zaznaczony obrzęk płuc, nacieczenia leukocytów, wybroczyny krwawe w pęcherzykach płucnych oraz oskrzelach), wątrobie (zmiany zwyrodnieniowe mięszu z cechami przekrwienia) oraz w nerkach (zmiany zwyrodnieniowe i martwicze kanalików nerkowych oraz śródmiąższowe zapalenie nerek). Związek o stężeniu mniejszym (tj. 425 mg/m³) powodował jedynie zmiany zwyrodnieniowe w obrębie nabłonka węchowego nosa. Bez względu jednak na drogę podania ortokrzemianu tetraetylu zwierzętom doświadczalnym (podanie inhalacyjne czy w paszy) narządem krytycznym były nerki oraz po narażeniu inhalacyjnym – nabłonek węchowy jamy nosowej. Natomiast w 90-dniowym doświadczeniu inhalacyjnym na szczurach, królikach i świnkach morskich, w którym stężenia ortokrzemianu tetraetylu wynosiły: 199; 432 lub 760 mg/m³, nie wykazano żadnych skutków szkodliwych działania toksycznego związku (Pozzani, Carpenter 1951). Za wartość NOAEL ortokrzemianu tetraetylu przyjęto stężenie 760 mg/m³.

Tabela 2.

Toksyczność podprzewlekła ortokrzemianu tetraetylu dla różnych gatunków zwierząt

Badany gatunek	Droga podania	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Objawy kliniczne działania toksycznego	Dawka-skutek	Piśmiennictwo
Szczury samce	inhalacyjna	1106 mg/m ³	7 h/dzień/ 5,10,25,30 dni	po 5 i 10 dniach obserwowano łagodne do umiarkowanych zmiany histopatologiczne nerek; wzrost masy nerek i wątroby		Rowe i in. 1948

cd. tab. 2.

Badany gatunek	Droga podania	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Objawy kliniczne działania toksycznego	Dawka-skutek	Piśmiennictwo
Szczury samce	inhalacyjna	2220 mg/m ³	7 h/dzień/ 4,8,10 dni	umiarkowane zmiany histopatologiczne w nerkach (bez zmian biochemicznych markerów nefrotoksyczności) i w płucach; masy narządów bez zmian		<i>Rowe i in.</i> 1948
Szczury samce	inhalacyjna	425 mg/m ³	6 h/dzień/ 5 dni/14, 28 dni	zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku węchowym nosa		<i>Omae i in.</i> 1995
		850 mg/m ³	6 h/dzień/ 5 dni/14, 28 dni	zmiany zwyrodnieniowe i martwicze w obrębie nabłonka węchowego; śródmiąższowe zapalenie nerek; cechy martwicy kanalików nerkowych bez zmian biochemicznych markerów nefrotoksyczności		
Myszy samce	inhalacyjna	1700 mg/m ³	6 h/dzień/ 5 dni/14, 28 dni	zmniejszenie masy ciała; w badaniach histopatologicznych stwierdzono: zmiany degeneracyjne i martwicze w nabłonku jamy nosowej; śródmiąższowe zapalenie nerek, zmiany martwicze w kanalikach nerkowych		<i>Nakashima i in.</i> 1994
Szczury obu płci	inhalacyjna	3456 mg/m ³	7 h/dzień/ 30 dni	spadek masy ciała; wzrost masy wątroby i nerek; w badaniach histopatologicznych stwierdzono zmiany degeneracyjne w wątrobie i nerkach (martwica kanalików nerkowych)		<i>Pozzani, Carpenter</i> 1951
Szczury obu płci	inhalacyjna	199 mg/m ³ 432 mg/m ³ 760 mg/m ³	7 h/dzień/ 90 dni	nie obserwowano zmian masy ciała i narządów; bez zmian histopatologicznych	NOAEL = 760 mg/m ³	<i>Pozzani, Carpenter</i> 1951

cd. tab. 2.

Badany gatunek	Droga podania	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Objawy kliniczne działania toksycznego	Dawka-skutek	Piśmiennictwo
Myszy obu płci	inhalacyjna	199 mg/m ³ 432 mg/m ³ 760 mg/m ³	7 h/dzień/ 90 dni	bez zmian bez zmian zmniejszenie masy nerek	NOAEL = 432 mg/m ³	<i>Pozzani, Carpenter</i> 1951
Króliki	inhalacyjna	199 mg/m ³ 432 mg/m ³ 760 mg/m ³	7 h/dzień/ 90 dni	bez zmian	NOAEL = 760 mg/m ³	<i>Pozzani, Carpenter</i> 1951
Świnki morskie	inhalacyjna	199 mg/m ³ 432 mg/m ³ 769 mg/m ³	7 h/dzień/ 90 dni	brak jakichkolwiek zmian	NOAEL = 760 mg/m ³	<i>Pozzani, Carpenter</i> 1951
Szczury	pokarmowa w paszy	5 000 mg/kg paszy (250 mg/kg m.c.)	56 dni	bez zmian	NOAEL = 250 mg/kg mc	<i>Emerick i in.</i> 1963
		10 000 mg/kg paszy (500 mg/kg m.c.)	56 dni	u jednego z 7 badanych szczurów stwierdzono kamice pęcherza moczowego		
		15 000 mg/kg paszy (750 mg/kg m.c.)	56 dni	1/7 – kamica pęcherza moczowego 1/7 – zmiany zwyrodnieniowe w nerkach		
Szczury	pokarmowa w paszy	20 000 mg/kg paszy (1000 mg/kg m.c.)	56 dni	6/7 – kamica pęcherza moczowego 2/7 – zmiany zwyrodnieniowe i martwice w nerkach		<i>Emerick i in.</i> 1963
Szczury	pokarmowa w paszy	20 000 mg/kg paszy (1000 mg/kg m.c.)	56 dni	między 4. a 7. tygodniem spadek masy ciała; 19/37 – kamica pęcherza moczowego; 6/37 – zmiany zwyrodnieniowe w nerkach		<i>Emerick i in.</i> 1984
Szczury	pokarmowa w paszy	20 000 mg/kg paszy (1000 mg/kg m.c.)	56 dni	spadek masy ciała; 7/20 – kamica pęcherza moczowego		<i>Schreier, Emerick</i> 1986

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Ortokrzemian tetraetylu nie wykazywał działania mutagennego w testach Amesa przeprowadzonych na szczepach: TA 100; TA 1535; TA 1537 i Ta 98 *Salmonella typhimurium*, zarówno z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji metabolicznej (S9), (ACGIH 2004a). Związek ten nie wykazywał także wzrostu częstości wymian chromatyd siostrzanych w komórkach V79 chomika chińskiego. Ortokrzemian tetraetylu w zakresie stężeń 0,0001 ÷ 0,012% powodował wzrost syntezy DNA w teście nieplanowej syntezy DNA (UDS), związek o stężeniach większych działał genotoksycznie (Slesiński i in 1986).

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania embriotoksycznego i teratogennego ortokrzemianu tetraetylu.

Działanie rakotwórcze

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania rakotwórczego ortokrzemianu tetraetylu.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczanie

Ortokrzemian tetraetylu wchłania się przez drogi oddechowe, z przewodu pokarmowego i słabo przez skórę (nie wymaga oznakowania). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych ilościowych opisujących procesy wchłaniania, jak również rozmieszczenia związku w organizmie.

Metabolizm i wydalanie

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat metabolizmu i wydalania ortokrzemianu tetraetylu.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego ortokrzemianu tetraetylu nie został w pełni poznany i wyjaśniony.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania łącznego ortokrzemianu tetraetylu.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane dotyczące zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia są ograniczone do badań toksyczności ostrej i podprzewlekłej, które zostały opisane i przedstawione w tabelach 1. i 2.

Pozzani i Carpenter (1951) w wyniku 90-dniowego eksperymentu inhalacyjnego stwierdzili brak skutków szkodliwego działania u szczurów, królików i świnek morskich po narażeniu na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu 760 mg/m^3 (NOAEL), a w wypadku myszy o stężeniu 432 mg/m^3 . Najmniejszym stężeniem ortokrzemianu tetraetylu (LOAEL) wyznaczonym przez autorów, które powodowało u myszy pierwsze objawy toksycznego działania wyrażone spadkiem masy nerek, było stężenie 760 mg/m^3 .

Na podstawie wyników eksperymentu przeprowadzonego przez *Emericka i in.* (1963) na szczurach narażanych na ortokrzemian tetraetylu w paszy przez 56 dni, wyznaczono wartość NOAEL związku równą 250 mg/kg m.c.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Istniejące wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ortokrzemianu tetraetylu w Polsce i innych państwach przedstawiono w tabeli 3. W większości państw, które ustaliły wartość NDS dla tego związku, tj. w państwa Unii Europejskiej (z wyjątkiem Austrii i Niemiec) obowiązuje wartość 85 mg/m^3 (10 ppm). W SCOEL (Scientific Comitee Occupational Exposure Limit) wartość OEL ortokrzemianu tetraetylu ustalono na poziomie 87 mg/m^3 (10 ppm) w projekcie trzeciego wykazu indykatywnych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia w 2006 r.

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ortokrzemianu tetraetylu ustaliły tylko dwa państwa europejskie – w Finlandii wartość ta wynosi 170 mg/m^3 (20 ppm), natomiast w Wielkiej Brytanii – 255 mg/m^3 (30 ppm). W Polsce dotychczasowa wartość NDS ortokrzemianu tetraetylu wynosi 80 mg/m^3 , natomiast wartość NDSCh – 250 mg/m^3 .

W ACGIH i NIOSH ustalono wartość TLV ortokrzemianu tetraetylu także równą 85 mg/m^3 (10 ppm), natomiast OSHA ustanowiła wartość NDS (PEL) równą 850 mg/m^3 (100 ppm). Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (NIOSH) ustala wartości zalecane związku na podstawie obserwowanych po narażeniu skutków zdrowotnych i wyników badań doświadczalnych. Natomiast Urząd do Spraw Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (OSHA) jest organem administracji państwowej USA, który ustala wartości prawnie obowiązujące, biorąc pod uwagę także skutki ekonomiczne wprowadzenia normatywu, dlatego często występują rozbieżności w ustalonych wartościach normatywów higienicznych w USA.

Tabela 3.

Odpowiedniki wartości NDS ortokrzemianu tetraetylu przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2004b)

Państwo/organizacja/institucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
Australia	85	–
Austria	174	–
Belgia	85	–
Finlandia	85	170
Niemcy	86	86
Unia Europejska (projekt 3. wykazu SCOEL, 2006)	87	–
Polska	80	250
Czechy	50	200
Irlandia	85	255
Holandia	85	–
Norwegia	85	–
Wielka Brytania	85	255
USA:		
– ACGIH (w 1979 r., wartość STEL usunięto w 1986 r.)	85	–
– OSHA	850	–
– NIOSH	85	–

Podstawy proponowanej wartości NDS

Z przedstawionych w niniejszej dokumentacji danych wynika, że głównym skutkiem działania toksycznego ortokrzemianu tetraetylu u zwierząt doświadczalnych było działanie nefrotoksyczne oraz uszkodzenie nabłonka węchowego jamy nosowej. Natomiast u ludzi związek ten o dużych stężeniach (powyżej 2000 mg/m³) wykazuje działanie drażniące na oczy i błonę śluzową nosa.

Za podstawę do obliczenia wartości NDS ortokrzemianu tetraetylu przyjęto jego działanie nefrotoksyczne. Narażenie inhalacyjne przez 90 dni szczurów, królików i świnek morskich na ortokrzemian tetraetylu o stężeniach: 199; 432 lub 760 mg/m³ nie spowodowało żadnych zmian narządowych, co pozwoliło na przyjęcie stężenia 760 mg/m³ za wartości NOAEL. W innym doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach narażonych drogą inhalacyjną na ortokrzemian tetraetylu o stężeniu 850 mg/m³ przez 28 dni wykazano działanie nefrotoksyczne związku, które manifestowało się śródmiąższowym zapaleniem nerek oraz zmianami martwiczymi w kanalikach nerkowych. Stężenie 760 mg/m³ ortokrzemianu tetraetylu przyjęto za jego wartość NOAEL.

W celu obliczenia wartości NDS ortokrzemianu tetraetylu przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, różnice wrażliwości osobniczej u ludzi
- $B = 2$, różnice międzygatunkowe i różna droga podania

- $C = 2$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych
- $D = 1$, zastosowanie do obliczeń wartości NOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny.

Po podstawieniu wartości do wzoru obliczono wartość NDS ortokrzemianu tetraetylu:

$$\text{NDS} = \text{NOAEL} / 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 = 760 \text{ mg/m}^3 = 95 \text{ mg/m}^3.$$

W Polsce obowiązująca wartość NDS ortokrzemianu tetraetylu wynosi 80 mg/m^3 . W państwach Unii Europejskiej oraz w większości państw obowiązuje wartość NDS równa 85 lub 87 mg/m^3 . Wobec stosunkowo niewielkiej różnicy między wartością obliczoną, która wynosi 95 mg/m^3 , a wartością obowiązującą, proponujemy zachowanie dotychczasowej wartości NDS ortokrzemianu tetraetylu, tj. 80 mg/m^3 . Zaproponowana wartość NDS powinna zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym działaniem układowym. Ze względu na wysoki próg działania drażniącego na oczy i błony śluzowe u ludzi należy uznać, że przyjęta wartość zabezpieczy także ludzi przed działaniem drażniącym związku.

Nie znaleziono podstaw do przyjęcia wartości NDSCh i DSB ortokrzemianu tetraetylu.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

dr BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki i układ moczowy.

Badanie pomocnicze: badanie ogólne moczu oraz poziomu kreatyniny w surowicy w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki i układ moczowy.

Badanie pomocnicze: badanie ogólne moczu oraz poziomu kreatyniny w surowicy w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 4 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na górne drogi oddechowe, spojówki i układ moczowy.

Badanie pomocnicze: badanie ogólne moczu oraz poziomu kreatyniny w surowicy w zależności od wskazań.

Układy (narządy) krytyczne

Błona śluzowa górnych dróg oddechowych, spojówki i nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe zanikowe i przerostowe nieżyty górnych dróg oddechowych, przewlekłe nieżyty spojówek, przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz torbielowatość nerek.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania lekarskie dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2004a) Documentation of threshold limit values. Ethyl silicate. Ed. 6. Cincinnati.

ACGIH (2004b) Guide to occupational exposure values – 2004. Cincinnati.

CHEMINFO (2004) [baza danych].

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1991) – Occupational toxicants: critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Vol. 3.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 199, poz. 1948.

Emerick R.J., Kugel E.E., Wallace V. (1963) Amer. J. Vet. Res. 24, 610.

Kirk-Otmer (1969) Encyclopedia of chemical technology. Vol 18. New York, Interci. Publ. 216-221.

MEDLINE (2004) [baza danych].

Nakashima H. (1994) Time course of effects of tetraethoxysilane (TEOS) on the kidney and blood silicon concentration in mice. Arch. Toxicol. 69, 59-64.

Nakashima H. i in. (1991) A histopathological study of toxicity of tetraethoxysilane intraperitoneally administered to ICR mice. Japn. J. IND Health 33, 256-257.

Nakashima H. i in. (1994) Acute and subchronic toxicity of tetraethoxysilane (TEOS) in mice. Arch. Toxicol. 68, 277-283.

Okamura i in. (1992) Acute urinary tract toxicity of tetraethylorthosilicate in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18(3), 425-41.

Omae K. i in. (1995) Sang-Eis-Zass. No effect level of subacute tetraethoxysilane inhalation on the mouse kidney. 37, 1-4.

Pozzani U.C., Carpenter C.P. (1951) Response of rodents to repeated inhalation of vapors of tetraethyl orthosilicate. *Arch. Ind. Hyg. Occup.* 4, 465-468.

Rowe V.K., Spencer H.C., Bass S.L. (1948) Toxicological studies on mediates. *J. IND Hyg. Toxicol.* 30, 332-352.

RTECS (2004) [baza danych].

Schreier C.J., Emerick R.J. (1986) *J. Nutr.* 16, 823.

Slesinski R., Guzzie W., Hengler K. (1986) Tetraethyl orthosilicates: in vitro mutagenesis studies [cyt. za DFG 1991].

Smyth H.F., Seaton J. (1940) Acute response of guinea pigs and rats to inhalation of the vapors of tetraethyl orthosilicate. *J. Ind. Hyg.* 22, 288-296.

ANDRZEJ SAPOTA, ANNA KILANOWICZ

Ethyl silicate

A b s t r a c t

Ethyl silicate is a colorless liquid with a slightly perceptible odor. This compound finds numerous applications in a number of industrial branches, e.g., paint and lacquer, chemical or pharmaceutical. It is also used as an agent to harden natural stone, terracotta, artificial marble, frescoes and clay as well as a water- and acid-resisting solvent applied in cement and masonry mortar in brick production.

Ethyl silicate is well absorbed via respiratory and alimentary tracts, but its absorption through the skin is rather weak. In ethyl silicate-exposed workers, eye and nasal mucosa irritating properties of this compound have been observed. Data on chronic ethyl silicate effects in humans are not available in the literature.

In laboratory animals, ethyl silicate's acute toxicity, expressed in median lethal doses, is relatively low. Ethyl silicate shows a mild irritating effect on rabbits' eyes. There is no data on ethyl silicate's chronic toxicity. In short-term, sub-chronic studies performed on mice and rats exposed to ethyl silicate through inhalation and after its administration in other ways, along with necrotic lesions in the olfactory epithelium of the nasal cavity, there were changes in the liver and kidneys. The latter comprised interstitial inflammation and necrotic lesions in renal tubules. Short-term exposure of laboratory animals to high ethyl silicate doses induced its toxic effect on the lungs (pulmonary edema, leukocyte infiltration, petechia in pulmonary alveoli, and bronchial tubes). Ethyl silicate's mutagenic effect has not been revealed in the Ames test. No data on embryotoxic, phototoxic, and teratogenic effects of ethyl silicate are available in the literature. This compound has not been categorized by the International Agency for Research on Cancer (IARC) with respect to its potential carcinogenic risk.

The presented evidence shows that the major toxic effect of ethyl silicate at its high concentrations (over 2000 mg/m³) is eye and nasal mucosa irritation in humans, whereas the nephrotoxic effect and damage to the olfactory epithelium of the nasal cavity are observed in laboratory animals.

On the basis of the nephrotoxic effect of ethyl silicate, its maximum allowable concentration (MAC) was calculated. Inhalation exposure of rats, rabbits and guinea pigs to ethyl silicate at concentrations of 199, 432, and 760 mg/m³ for 90 days did not reveal any organic changes, which has made it possible to adopt the concentration of 760 mg/m³ as the value of no observed adverse effect level (NOAEL). Another experiment performed on rats exposed via inhalation to this compound at the concentration of 850 mg/m³ for 28 days revealed its nephrotoxic effect manifested

by interstitial kidney inflammation and necrotic lesions in renal tubules. After adopting relevant uncertainty coefficients and the concentration of 760 mg/m³ as the NOAEL value, the calculated MAC value for ethyl silicate is 95 mg/m³.

In Poland, the binding MAC value for ethyl silicate is 80 mg/m³, whereas in other countries of the European Union (EU) and in most outside the EU, MAC values are kept at the level of 85 – 87 mg/m³. In view of the relatively small difference between the calculated value (95 mg/m³) and that binding to date, it is proposed to keep the MAC value at the present level, i.e., 80 mg/m³. The proposed MAC value should protect workers against the potential systemic ethyl silicate effect. Bearing in mind the high threshold of its irritating effect on eyes and mucous membrane in humans, it should be assumed that the adopted MAC value will also be effective in this case. There are no grounds for adopting MAC (STEL) and BEI values for this compound.